



TITLE:

前立腺癌末期の全身骨転移に伴う疼痛に対するP32の効果

AUTHOR(S):

中新井, 邦夫; 時実, 昌泰; 奥田, 暲; 伊藤, 秦二

CITATION:

中新井, 邦夫 ...[et al]. 前立腺癌末期の全身骨転移に伴う疼痛に対するP32の効果. 泌尿器科紀要 1966, 12(12): 1429-1434

ISSUE DATE:

1966-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113073>

RIGHT:

前立腺癌末期の全身骨転移に伴う疼痛に対する P^{32} の効果

大阪府立成人病センター泌尿器科（医長：伊藤泰二博士）

中	新	井	邦	夫
時	実	昌	泰	
奥	田		噉	
伊	藤	泰	二	

SUCCESSFUL RELIEF OF SEVERE PAIN FROM BONE
METASTASES OF CARCINOMA OF THE PROSTATE
BY THE TREATMENT WITH P^{32}

Kunio NAKARAI, Masayasu TOKIZANE, Noboru OKUDA and Shinji Ito

From the Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka

(Chief. : Shinji Ito, M. D.)

The report deals with a case of carcinoma of the prostate in which severe pain from bone metastases was successfully relieved by administration of testosterone and P^{32} .

前立腺癌末期の骨転移に伴う激痛は治療の経過中に相過する大きな問題と考えられる。最近放射性磷（以下 P^{32} と約する）の投与がこの疼痛の緩解にきわめて有効であるという報告がある (Maxfield, 1958; Vermooten et al., 1959; Wildermuth et al., 1960; Parson et al., 1962; Smart, 1965)。我々も広汎な骨転移を有し劇痛および右下肢の運動麻痺を有していた前立腺癌患者に対し P^{32} の投与を試みた所劇的な疼痛の緩解と運動麻痺からの回復を来した症例を経験したので報告する。

I 症 例

症例。70才、男子

(1) 既往歴：特記すべき事なし。

(2) 現病歴：3年前、前立腺癌の診断で前立腺全切除術を受けた。当時は全身の骨のどこにも骨転移の像は認められなかった。それ以来ヘキスロンによる治療を続けていた。今回の入院の約7カ月前から貧血が著明となり約5カ月前から時折 39°C におよぶ発熱があった。2カ月前より腰背部に疼痛を訴え最近に至るまで疼痛は漸次増強して激痛となるに至った。患者は終日疼痛を訴え体動により激痛を訴えるので終日臥床

を続けていた。約1カ月前から漸次下肢特に右下肢の運動が著しく困難となり入院時は右下肢の運動および知覚は麻痺していた。

(3) 現症：体格中等度、栄養著しく不良。胸部および上肢の筋肉は正常であるが腎筋および下肢の筋肉の萎縮が著しい。

脈搏、分時70、整、緊張良、動脈壁軟。

皮膚、蒼白で乾燥する。

可視粘膜、著しく貧血状。

舌、乾燥して赤色。

頸部および腋窩リンパ腺触れず

肺野、全体に呼吸音が粗い。

心拡大、なし。心音、清。腹部、理学的に正常。腎臓は左右共触れず圧痛もない。

下肢、左右共に軽度の浮腫がある。静脈の怒張はない。左右共筋肉の萎縮が著明であって、左下肢は自力で各関節共屈伸運動が可能であるが右下肢の屈伸運動は各関節共不能である。左下肢の知覚障害はないが右下肢は触覚および痛覚共にない。

その他患者は全く無慾状態で食思全くなく病床上で体を動かさずに横たわり疼痛を訴えてうめくのみであった。

(3) 検査成績

血液所見：赤血球200万、白血球9,800、Hb 39%、

ヘマトクリット20%，血小板32万，白血球百分率，好中球77%，好酸球3%，好塩基球1%，単球1%，リンパ球18%。

血液化学：Urea N 125mg/dl, CO_2 14.6mEq/L, 無機磷 3.5mg/dl, Na 137mEq/L, K 4.2mEq/L, Ca 8.4mg/dl, Cl 115mEq/L, 酸性フォスファターゼ8.2単位。

尿所見：外観黄色濁濁，赤血球3-5-3/hpf, 白血球多数，上皮細胞少数，細菌 \pm ，尿細菌定量培養 E. coli, 1cc 当り10万以上，腫瘍細胞認めず。

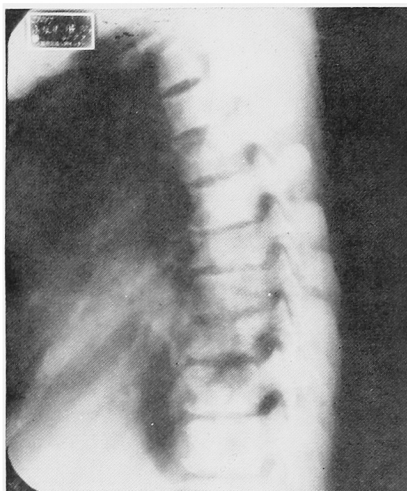
肝機能：総蛋白6.6g/dl, A/G 1.1, CCF (++)，黄疸指数5，BSP (45分値) 12%。

レ線像：全身の骨に骨形成性の癌転移巣を認める。特に脊椎および骨盤骨に著しい。中でも特に胸椎の椎体の破壊が著しい。肺野は右上野に転移を思わせる円形陰影あり，肋骨には全部に骨形成性の癌転移巣を認める(図1～図3)。

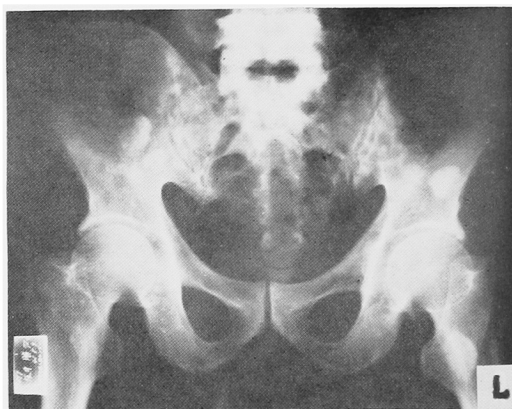
(4) 治療経過，入院後患者は直ちに輸血および輸液療法を受けたがその間ヘキスロンの投与を中止した。入院後12日目に至って血液所見は著明な改善を示した。血液化学的には最初 125mg/dl あった Urea N は 41 mg/dl にまで下降したが CO_2 のみなお 17.6mEq/L と酸血症を示していた。しかし他の電解質の値は正常であった。そこで P^{32} による治療のための前段階としてテストステロンプロピオネートを毎日100mg ずつ筋注し，これを17日間継続した。テストステロン開始後7日目から P^{32} を毎日 1.2mC ずつ磷酸ソーダの形で5日間静注した。この後さらにテストステロンプロピオネートを5日間継続したことになるわけである。この結果 P^{32} の投与量は総計で6mC となる。

疼痛に関してはテストステロン投与中は変化を認めず特に疼痛が増加することもなくまた減少することもなかった。これに対し P^{32} を 1.2mC 静注の翌日患者は早くも足部の疼痛が薄らいだことを自覚した。同じく 3.6mC の静注後には患者の疼痛はほとんど緩解し，僅かに体動の際に背痛を訴えるのみとなった。また患者は右下肢を動かせるようになった。 P^{32} 6mC 投与後患者は疼痛を訴えず下肢の運動性はますます恢復し， P^{32} 終了後9日目には1時間の起上が可能となった。 P^{32} 投与後4週間患者は全く疼痛を訴えず4週間に歩行を開始した。

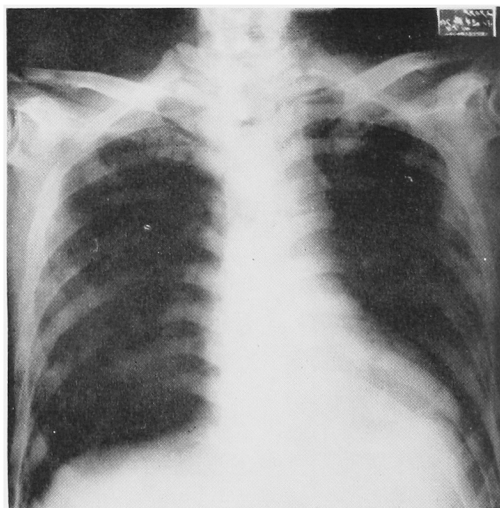
(4) 血液像の推移(第1表)， P^{32} 投与中および投与の4乃至5週後に血小板数の減少および貧血が著しくなることが報告されているので我々はあらかじめこれを防ぐ目的で投与期間中に総量 1,200cc，さらに投与後3週間に総量 1,200cc の新鮮血をそれぞれ3日に



第1図 骨転移像：胸椎

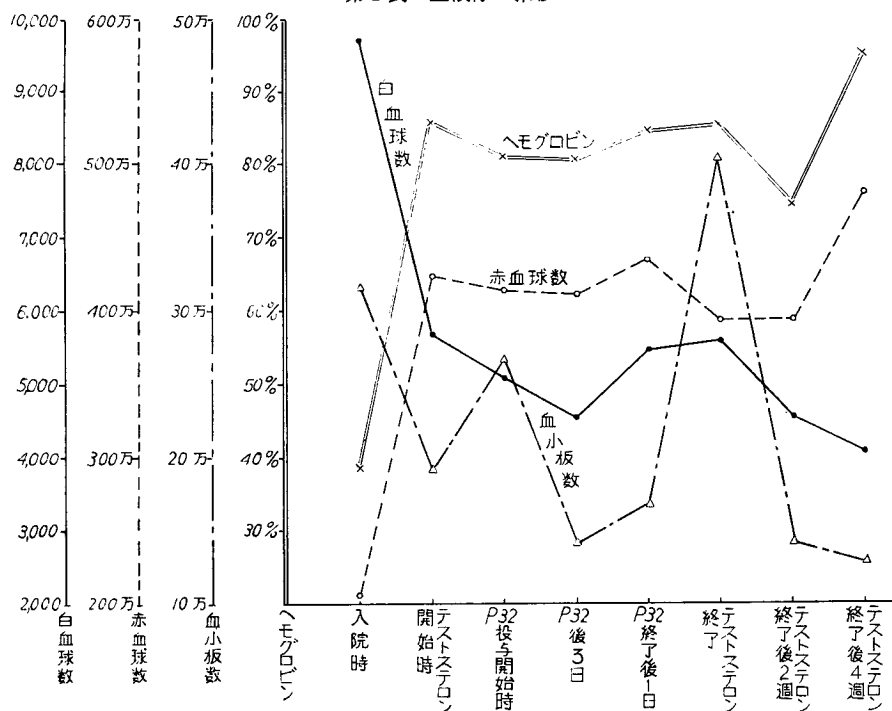


第2図 骨転移像：骨盤

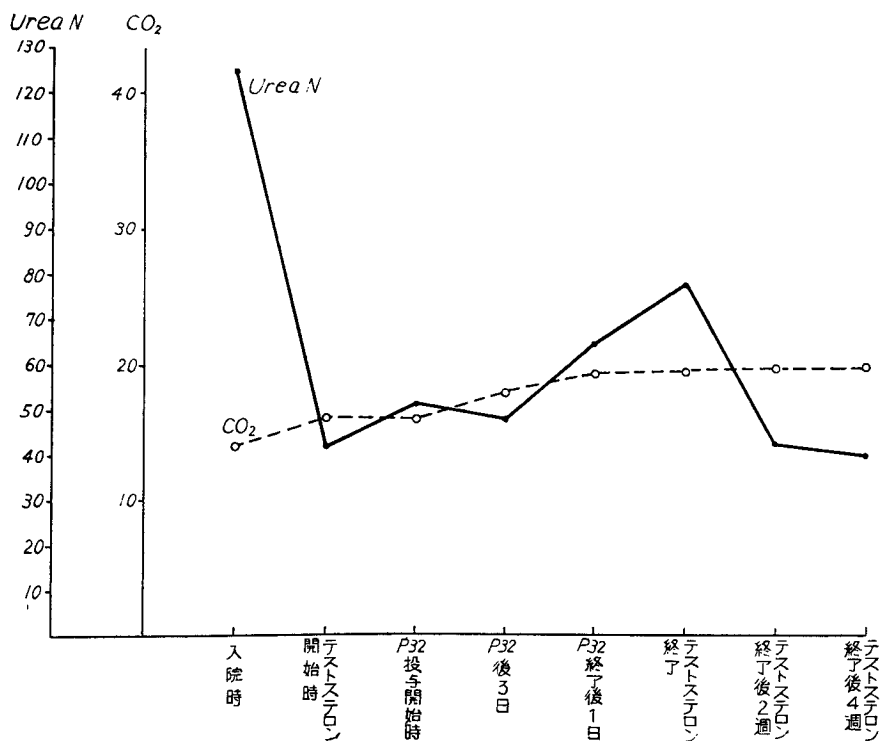


第3図 骨転移像：肋骨

第1表 血液像の推移



第2表 血液化学の推移 Urea N および CO_2



分けて投与した結果第1表に示したように投与中および投与終了後3週目に血小板数の軽度の減少が見られたが特に病的な値は見られなかった。

(5) 血液化学の推移、治療経過中各電解質の値には著変がなく、酸血症の改善もあまり著明ではなかった。Urea N (第2表) はテストステロン開始までに相当低下していたが P^{32} 投与の後半より P^{32} 投与終了後1週迄増加を示しその後再び減少して P^{32} 投与終了後3週間目にはテストステロン投与開始前の値にまで復帰した。

(6) レントゲン像の変化、全身骨の転移病巣の像については P^{32} の投与の前後で著変は認められなかった。

II 考 按

(1) 治療の根拠と患者の選択、前立腺癌骨転移の際の疼痛に対して P^{32} を投与する試みは次の諸点に基づいている。

(a) 胎生期の組織および悪性腫瘍の組織は正常組織よりも燐の吸収が大きい (Kenny et al., 1962; Shahon, 1959)。

(b) 男性ホルモンの投与によって骨新生の際の燐の吸収は正常の15乃至20倍に増加する (Hertz, 1950)。

(c) 椎体骨の Autoradiograph から P^{32} は骨の腫瘍性変化の部分に集中し正常の骨組織または骨髄には集り難い (Vermooten, 1959)。

Parsons 等 (1962) はこの治療を行うべき患者の選択の基準として、レントゲンのはっきり証明出来る骨形成性の転移病巣を持ち、その疼痛が除脳術、エストロゲン、麻薬およびステロイドによって消失しないもので推定寿命が3カ月以上ある患者を挙げている。しかし実際には麻薬は出来るだけ使用すべきではないし、かつステロイドはその疼痛緩解に対する効果が不定であるので (Smart, 1965; Birke et al., 1955; Weinert et al., 1960) P^{32} 投与後の疼痛緩解の期間が比較的長い (Parson et al., 1962; Vermooten et al., 1959; Smart, 1965) ことを考え合すると除脳術およびエストロゲンによる治療後になお発生する骨形成性の転移に基づく頑固な疼痛で一般の鎮痛剤に反応しない種類の疼痛に対しては先ず行なうべき治療で

はないかと考えられる。我々の症例では P^{32} 投与後1日目にすでに背部の疼痛の緩解を認めたが Smart (1965) の報告でも P^{32} 投与後1日乃至5日の後に疼痛の緩解を認めている。このように短期間に効果を現わしかつ半減期14.3日の P^{32} が相当長期間に渡って疼痛の緩解に有効である機序については疑問であるが、Rusche and Jaffe (1955) の成績では前立腺癌に対する P^{32} の局所への直接注入後に起る前立腺の大きさの縮小ならびに硬度の減退が治療後1~2日で全例の約半数に見られるということから同様な転移病巣の縮小が速やかな効果をもたらすものとも考えられる。

(2) 麻痺に対する効果、すでに麻痺が存在する場合に放射性同位元素による治療がこの麻痺を改善する可能性があることは Fergusson および Phillips (1962) が Radioactive pituitary implantation について1例を報告している。彼等の1例は3日前に Paraplegia の発生した患者であり、Radioactive pituitary implantation が Paraplegia 発生後4乃至10週後になされた例では効果がなかったことを記している。勿論 P^{32} の静注という点で彼等の方法とは異なるが、われわれの症例は右下肢の麻痺は2カ月前より徐々に進行し1カ月前より完全な運動および知覚の麻痺を来しその程度は入院時の切開輸液が全然麻酔無しで行なえる程であった。この麻痺が P^{32} 治療開始後2週間で恢復し得たことは興味がある。これらの点を考え合すれば前立腺癌末期の骨転移に基く麻痺症状は麻痺の発生より治療開始迄の期間が短かければある程度その進展を阻止し得るものと考えられる。

(3) 投与方法、 P^{32} を経口的に投与するか経静脈的に投与する方が良いかについては次のような議論がある。 P^{32} を経口投与した時投与した量の15~50%が投与後4乃至6日で糞尿中に排泄される (Chiewitz and Hevesy, 1935; Cohn and Greenberg, 1938)。この大部分は腸管中より吸収されずに糞中に排泄せられる量である。経静脈性に投与した時は25~50%が4乃至6日で糞尿中に排泄せられ、その大部分は尿

中に排泄せられる (Reinhard et al., 1946). そして前立腺癌の骨転移部に P^{32} の吸収が盛んである (Kenny et al., 1941, : Shahon, 1959 : Vermooten, 1959) 等という事実から投与法は無駄に糞中に排泄されることの少い経静脈的投与の方が有効であると考えられる. Hertz (1950) は男性ホルモンの投与が骨新生部位における P^{32} の摂取量を 15 乃至 20 倍増加させるという事実を指摘しているがテストステロンの大量投与の効果はこれ以外に放射線障害によって起り得る骨髓の造血機能障害を防ぎ得る可能性がある. すなわち Gardner および Pringle (1961) は大量のテストステロンの投与が骨髓の造血因子の働きを促進するという成績を挙げている. このような点を考慮して, Parsons 等 (1962) および Smart (1965) の推奨する P^{32} の治療順序は次のようである.

入院後 1 週間 スティルベステロールを中止しその後 1 日 100mg のテストステロンプロピオネートを毎日筋注する. その開始後 6 日目より 1mC 乃至 1.8mC の P^{32} を毎日 7 日間静注する. そこでこの 7 日間はテストステロンプロピオネートと P^{32} が平行することとなる. P^{32} 終了後血液所見の悪化を防ぐ目的で鉄剤, VB 製剤, 肝臓製剤を, さらに破壊された骨形成性病巣の再化骨を促進する目的で Calcium diphosphate を 1 乃至 2 カ月に渡り投与する. スティルベステロール療法は P^{32} 終了 2 週間目より再開し永久に続ける.

なお P^{32} の療法はその後に必要があればさらに少量の P^{32} を用いてくり返すことが出来る (Wildermuth, 1960).

われわれは入手した P^{32} の量の関係で 5 日間 6mC を使用したに過ぎなかったがそれでも十分効果があった. P^{32} の使用前後でレントゲンの骨病変の変化は認められなかった.

(4) 副作用, テストステロン投与のみの時期には疼痛は改善せず逆にかえって一時的に増強することがある (Brendler et al., 1950; Parson et al., 1962; Smart, 1965). P^{32} の投与後に造血機能の軽度の低下が見られることがある. 特に血小板数の減少が著しく, P^{32} 投与後 5 乃至

6 週後に減少度が最も甚しい (Smart, 1965) とされている. われわれの症例では P^{32} による治療は甚しい貧血から回復した直後のことでもあって P^{32} 投与中と投与後 3 週目に予防的に新鮮血を輸血しているが全経過中に深刻な貧血または血小板数の減少を経験していない. 実際この治療後の血液像の変化は可逆的であって深刻な危険性を持たないと考えられる.

われわれの症例では P^{32} 投与中止後 1 週間目に Urea N の一過性の上昇が見られたが, 2 週後には再び低下した. 本症例は最初から腎機能不全があったが, この Urea N の一過性の上昇は静脈性に投与された P^{32} の大部分が尿中に排泄されるということと相まって腎臓の放射線による機能障害を示すものかも知れない. しかしわれわれの症例ではこの変化も一過性のものであって患者を危険な状態に陥し入れるものではなかった.

III 結 語

70 才男子の前立腺癌末期の患者で全身の骨転移と甚しい疼痛を有する症例に対し P^{32} を用いた結果劇的な鎮痛および右下肢の麻痺の改善を見た症例を報告し, この方法が疼痛の緩解に極めて有効であることを確認した.

参 考 文 献

- 1) Brendler, H., Chase, W. E. and Scott, W. W. : Arch. Surg. Chicago, **61** : 440, 1950.
- 2) Chiewitz, O. and Hevesy, G. : Nature, Lond., **136** : 754, 1938.
- 3) Cohn, W. E., and Greenberg, D. M. : J. Biol. Chem., **123** : 185, 1938.
- 4) Fergusson, J. D. and Phillips, D. E. H. : Brit. J. Urol. **34** : 485, 1962.
- 5) Gardner, F. H. and Pringle, J. C., Jr. : Arch. Int. Med., **107** : 846, 1961.
- 6) Hertz, S. : J. Clin. Invest., **29** : 821, 1950.
- 7) Kenny, J. M., Marinelli, L. D. and Woodard, H. Q. : Radiology, **37** : 683, 1941.
- 8) Maxfield, J. R., Maxfield, J. G. and Maxfield, W. S. : Sth. Med. J., **51** : 320, 1958.
- 9) Parsons, R. L., Campbell, J. L. and Tho-

- mley, M. W. : J. Urol., **88** : 812, 1962.
- 10) Reinhard, E. H., Moore, C. V., Bierbaum, O. S. and Moorde, G. : J. Lab. Clin. Med., **31** : 107, 1946.
- 11) Shahon, D. B. : Cancer, **12** : 862, 1959.
- 12) Smart, J. G. : Brit. J. Urol., **37** : 139, 1965.
- 13) Vermooten, V., Maxfield, J. R. and Maxfield, J. G. : West. J. Surg., **67** : 245, 1959.
- 14) Wildermuth, O., Parker, D. and Archambeau, J. O. : J. A. M. A., **172** : 1607, 1960.

(1966年6月24日受付)